Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Georges Schaltenbrand

DER BLUTIGE LIQUOR

(mit experimentellen Untersuchungen über die Eiweißveränderungen durch Blutbeimengung)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerda Colberg

aus Elbing

Würzburg 1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0181

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. Georges Schaltenbrand

DER BLUTIGE LIQUOR

(mit experimentellen Untersuchungen über die Eiweißveränderungen durch Blutbeimengung)

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerda Colberg

aus Elbing

Würzburg 1955

Tag der mündl. Prüfung:

3. Mai 1955

Referent: Professor Dr. med. G. S c h a l t e n b r a n d

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

D E R B L U T I G E L I Q U O R

Die Kenntnisse über den Liquor cerebrospinalis, die eine wesentliche Bereicherung der medizinischen Diagnostik bedeuten, sind relativ jungen Datums.

Erst die Einführung der Lumbalpunktion durch QUINCKE 1891 ermöglichte die Erforschung der Cerebrospinalflüssigkeit. Die Bemühungen der Liquorforschung galten vor allem der Bestimmung des Gesamteiweißes und der einzelnen Eiweißfraktionen. Die ersten Versuche der Quantitäts- und Qualitätsanalyse gehen um 1900 auf WIDAL, SICARD und RAVAUT zurück. KAFKA und SAMSON haben das Verdienst, durch Ausarbeitung einfach zu handhabender Methoden, die Grundlage für die Anwendung der Eiweißuntersuchungen auf breite Basis gestellt zu haben. Neben der Gesamteiweißbestimmung konnten nunmehr das Albumin und die Globuline annähernd quantitativ erfaßt und der Eiweißquotient (Verhältnis Globulin:Albumin) errechnet werden. Eine weitere Differenzierung in der Liquordiagnostik zeitigte die Einführung der Kolloidreaktionen (Begründer LANGE 1912). Analysen des Mechanismusses der Kolloidreaktionen haben gezeigt, daß nicht so sehr die Menge des Gesamteiweißes, als vielmehr die qualitative Zusammensetzung die verschiedenen Ausfällungen bedingen. Die Eiweißmenge und ihre Zusammensetzung wiederum ist von verschiedenen Faktoren abhängig - wie Durchlässigkeit der Membranen, Zirkulations- und Resorptionsgeschwindigkeit, Höhe der Passage und ihre Durchgängigkeit. Für die Liquorforschung ist ein Liquorsyndrom besonders wichtig: nämlich der b l u t i g e L i q u o r .

I

A. Unterscheidung einer artefiziellen von einer essentiellen Blutbeimengung im Liquor.

Erhält man bei einer Punktion blutigen Liquor, so erhebt sich zunächst die Frage, handelt es sich dabei um eine artefizielle Blutbeimengung, d. h. wurde bei der Einführung der Nadel ein Gefäß lädiert oder liegt eine essentielle Blutung in die Liquorräume vor.

Bekanntlich kann man schon aus der Art, wie sich der blutige Liquor aus der Punktionsnadel entleert Hinweise über die Herkunft der Blutung erhalten. Nimmt die blutige Verfärbung langsam ab und wird der Liquor sogar nach längerem Abtropfen klar, so spricht dies für eine artefizielle Blutung; bleibt sie jedoch in gleichem Grade bestehen, so kann man mit großer Wahrscheinlichkeit eine essentielle Blutung annehmen.

Der stärker mit Blut vermischte Liquor - nach SAMSON zeigt sich Fibrin im Liquor erst, wenn ihm über 50 000/3 Ery beigemengt sind - gerinnt spontan, dagegen zeigt der nativ blutige Liquor keine Gerinnung, wenn die Blutung längere Zeit zurückliegt. RAUE konnte zeigen, daß, wenn die cerebrale Blutung vor weniger als 24 Std. stattgefunden hat, noch reichlich Fibrin vorhanden ist und demzufolge auch Gerinnung eintritt, jedoch bei Zurückliegen der Blutung nach 1-2 und mehr Tagen nur noch wenig oder kein Fibrin mehr nachweisbar ist und die Gerinnung ausbleibt. Das Vorhandensein größerer Blutungen hingegen (über 100 000/3 Ery) und fehlende Gerinnselbildung ist im Sinne einer essentiellen Blutung zu verwerten. Nach SCHLACK gibt der zentrifugierte Liquor bei der essentiellen Blutung eine positive Guajacprobe, während dies bei artefiziell blutigem Liquor nicht der Fall ist, vorausgesetzt, daß die Hämolyse durch rasches Abzentrifugieren innerhalb 1/4 Stunde verhindert wird.

Der nach dem Zentrifugieren xanthochrom verfärbte Liquor spricht für das Vorliegen einer essentiellen Blutung; bei artefiziell blutigem Liquor bleibt das Zentrifugat klar. Allerdings ist dieses wichtige Kriterium im negativen Fall nicht entscheidend, da ganz frische, nur wenige Stunden zurückliegende Blutungen den Liquor noch nicht gelb verfärben. Bei der mikroskopischen Untersuchung lassen die Ery bei essentiellen Blutungen Stechapfelformen und Auslaugung erkennen. Häufig finden sich auch Hämatomakrophagen - große weiße Zellen, die ganze Ery oder Blutpigment enthalten - die BERNHEIM-KARRER bei geburtstraumatischen Blutungen beschrieben und die von verschiedenen Autoren auch bei anderen Blutungen gefunden wurden.

B. Erkrankungen mit typisch blutigem Liquor.

Im folgenden sollen die Möglichkeiten, die zu essentiell blutigem Liquor führen, kurz Erwähnung finden. Die Ursachen, die zum

Syndrom der spontanen Subarachnoidalblutung führen, sind mannigfaltig. An erster Stelle stehen Rupturen von Gefäßwandveränderungen im Sinne aneurysmatischer Ausbuchtungen, die kongenital, seltener auf luetischer oder arteriosklerotischer Grundlage entstehen. Auch bei der Endocarditis lenta können mykotische Aneurysmen zu Blutungen führen. Ebenfalls gefäßbedingt sind Blutungen bei der Eklampsie, Urämie, Epilepsie und nach Insolation. Hierher gehören auch die gelegentlich beobachteten Subarachnoidalblutungen nach Infektionskrankheiten (Morbus Weil, Keuchhusten, Sepsis, Typhus, Scharlach, Malaria tropica, Maltafieber Influenza u. a.). Dagegen führen Meningitiden jeder Genese nur selten zu Blutungen mit Ausnahme der Milzbrandmeningitis, die immer mit ausgedehnten Hämorrhagien innerhalb der arachnoidalen Räume einhergeht. Auch bei der serösen Polyneuritis, bei der es im allgemeinen nur zum Serumübertritt in die Liquorräume kommt, konnten vereinzelt Blutungen beobachtet werden.

Von internen Erkrankungen sind es vor allem die Blutkrankheiten mit hämorrhagischer Diathese (Leukämie, Hämophilie, Morbus Werlhoff, Polycythämie u.a.), die zu essentiellen Liquorblutungen führen können. Auch bei Avitaminosen, worauf SACK hingewiesen hat, insbesondere beim Skorbut, sind solche beobachtet worden. Unter den Intoxikationen sind die Blei-, Kohlenoxyd- und Alkoholvergiftungen zu nennen.

Ferner können Tumoren des Nervensystems zu Blutungen in die Liquorräume führen. Meistens handelt es sich dabei um die gefäßreichen Gliome und Angiome oder um cerebrale Metastasen von malignen Tumoren anderer Organe (Bronchial-, Mamma-, Prostatacarcinom, Melanosarkom u.a.)

Zu nennen sind weiterhin die traumatischen Blutungen bei penetrierenden Verletzungen des Gehirns oder Rückenmarkes oder häufiger bei Kontusionen des Gehirnes.

Schließlich seien noch der cerebralen Massenblutungen bei Hypertonikern Erwähnung getan, die oftmals in die äußeren oder inneren Liquorräume durchbrechen.

C. Xanthochromie des Liquors.

Wie bereits erwähnt, kommt es nach intercerebralen Blutungen, wenn sie längere Zeit zurückliegen - nach MATTHIEU frühestens 36 Stunden, nach RUBY meistens erst nach 5 Tagen ab Eintritt der Blutung - zur Gelbfärbung des Liquors. Bei dieser sogenannten hämorrhagischen Xan-

thochromie finden sich im Liquor ausgelaugte Erythrozyten sowie Hämoglobin und seine Derivate. Es besteht keine Neigung zu massiver Gerinnselbildung, der Eiweißgehalt ist mäßig erhöht, eine Pleozytose ist meist nur schwach ausgebildet oder fehlt. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Stauungsxanthochromie, die bei Fällen mit Kompressionssyndrom zur Beobachtung kommt. 1903 wurde von FROIN bei hämorrhagischer Meningitis eine Gelbfärbung und gleichzeitig gallertartige Gerinnung "Xanthochromie et coagulation massive" des Liquors, etwas später von NONNE das "Kompressionssyndrom" beschrieben, ein Symptomenkomplex, der seitdem als Nonne-Froinsches Syndrom bezeichnet wird.

MESTREZAT wies zuerst auf die Bedeutung des sogenannten subarachnoidalen Blockes für die Entstehung der Xanthochromie hin. AYER erzeugte auf experimentellem Wege durch Injektion von Paraffin in den Pückenmarkskanal das Kompressionssyndrom und Xanthochromie des Liquors.

Eine Kompression des Rückenmarkes kann durch verschiedene Prozesse hervorgerufen werden; durch intra- oder extramedulläre Geschwülste, Verlagerung der Wirbel, Hypertrophische Prozesse der Rückenmarkshäute, Adhäsionen nach Meningitis u. a. Der Liquor bei Stauungsxanthochromie ist ausgezeichnet durch hohen Eiweißgehalt bei Fehlen von Zellelementen. Oberhalb der Kompressionsstelle ist der Liquor entweder normal oder weist leicht erhöhte Eiweißwerte auf. Häufig bildet sich ein massives geleeartiges Gerinnsel. Eine geringgradige Pleozytose findet sich nur in den Fällen, wo der subarachnoidale Block durch Adhäsionen infolge meningitischer Prozesse hervorgerufen wurde.

SCHAMBUROW und LURJE konnten, wie auch andere Autoren, auf Grund histologischer Untersuchungen bei Rückenmarkskompressionen feststellen, daß die Blutzirkulation an und unterhalb der Kompressionsstelle gestört ist, daß es zu Stauung in den Gefäßen der Meningen und des Rückenmarkes kommt, was zu Störungen der Diffusions- und Regulierungsfähigkeit der Gefäßwände und des Endothels der Meningen führt.

Da die Resorption im Subduralsack unterhalb der Kompressionsstelle fortbesteht, der Zufluß von Cerebrospinalflüssigkeit jedoch unterbrochen ist, entsteht ein Druckunterschied zwischen Blut und Liquor, welcher eine Transsudation von Blutbestandteilen in diesen zur Folge hat.

Xanthochromer Liquor wird, wenn auch seltener bei entzündlichen Prozessen der Meningen, mitunter bei Encephalitis, bei Polyneuritis und beim Landryschen Symptomenkomplex gefunden. Auch bei allgemeiner venöser Stase (z. B. Insuffiziens des Herzens, der CO_2-Vergiftung) - BABES beschrieb als erster Xanthochromie des Liquors bei Kranken mit unvollständiger Systole - kann es infolge erhöhten Druckes im Gefäßsystem und mangelnder Resorption der Cerebrospinalflüssigkeit zur Störung des osmotischen Gleichgewichtes und Transsudation von Blutsubstanzen in den Liquor kommen.

Unter physiologischen Bedingungen wurde eine Xanthochromie bei Neugeborenen beobachtet. Inwieweit dabei die Gelbfärbung Folge des Icterus neonatorum ist, oder ursächlich durch geburtstraumatische Blutungen oder Erhöhung der Permeabilität bedingt ist, wie sie ja bekanntlich in den ersten 3 Lebensmonaten immer vorhanden ist, läßt sich oftmals schwer entscheiden. Nach SCHLACK soll die verschiedene Genese des gelben Farbstoffes daran zu unterscheiden sein, daß die durch Ikterus hervorgerufene Gelbfärbung beim Stehenlassen nach einigen Tagen verschwindet, während der durch Blut gefärbte Liquor seine Farbe behält.

LESCHKE konnte nachweisen, daß die Gelbfärbung des Liquors auf der Bildung von Bilirubin aus dem Blutfarbstoff beruht. Der Nachweis gelang mit der indirekten Reaktion nach van den Bergh. Experimentell wies er die Bildung von Bilirubin im Liquor durch Injektion von Erythrocyten in den Lumbalkanal nach. LINKINT stellte aus der Tatsache, daß normalerweise in der Cerebrospinalflüssigkeit kein Bilirubin und im Krankheitsfalle kaum mehr als eine Konzentration von 0,5 mg% (= 1 Einheit) bisher beobachtet wurde, die Vermutung auf, daß im Plexus chorioideus bzw. in den Meningen Zellelemente vorhanden sind, die eine spez. Sperrfunktion auf die einzelnen Bilirubinfraktionen ausüben und normalerweise keinerlei Gallenfarbstoff, im Krankheitsfall aber nur das indirekt nachweisbare (also extrahepatisch entstandene) Bilirubin übertreten lassen. Er verwies auch auf die von DE CASTRO aufgestellte Hypothese, wonach an der Sperrfunktion der meningochorioidalen Membran histeocytäre, also retikuloendotheliale Elemente beteiligt sind, die entweder nur bei sehr hohem Bilirubinspiegel versagen, oder bei langer Dauer der Hyperbilirubinämie in eine Art Dekompensationszustand geraten und dann schon bei niedrigem Bilirubinspiegel Farbstoff übertreten lassen. Nach V. GUNDEL und JAKOBI gibt es annehmbar

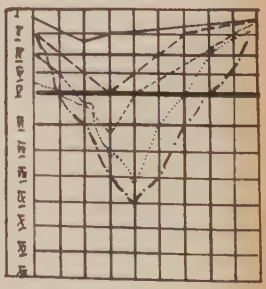
eine Bilirubinschwelle, die etwa bei einem Serumbilirubin von 30 E (= 15 mg%) liegen soll. DE CASTRO und auch LINKINT konnten an eigenen Fällen zeigen, daß man diesen Wert wohl als grobe Durchschnittsgrenze annehmen darf; jedoch bei kurzdauernden Ikteruserkrankungen (Cholelithiasis, Ikterus simplex) auch bei Überschreiten eines Serumbilirubinspiegels von 15 mg% nicht immer Farbstoffübertritt erfolgt, und daß umgekehrt bei langdauernden Ikterusfällen (Tumoren, Cirrhosen) schon bei viel niedrigerem Serumbilirubinspiegel eine Gelbfärbung des Liquors auftreten kann. Weiterhin kann man häufig bei meningitischen Erkrankungen, auch bei normalem Serumbilirubinspiegel, Bilirubin in Spuren in dem Liquor finden als Ausdruck der Schädigung der Blutliquorschranke. Eine Kombination, nämlich Übertritt von Bilirubin in Liquor einmal wegen erhöhtem Serumbilirubinspiegel und zum anderen wegen meningitischer Reizung findet sich bei der Weil'schen Erkrankung.

D. Bisherige Ergebnisse zur Frage der Veränderung des Liquors durch Blutbeimengungen

Bezüglich der Eiweißreaktionen, der quantitativen Eiweißwerte und der Normomastixreaktion hat SAMSON bei artefiziell blutigem Normal-Liquor eingehende Untersuchungen angestellt. Danach finden sich bis zu 12 000/3 Ery negative Phase I, bis zu 50 000/3 Ery negative Weichbrodt-Reaktion, während die empfindlichere Pandy-Reaktion bis 6 000/3 Ery negativ bleibt. Für stärker bluthaltigen Liquor stellte SAMSON folgende Eiweißwerte und Kolloidkurven auf:

Eiweißrelationen und Kolloidkurven bei normalem blutigen Liquor (nach SAMSON).

Zahl d.roten BK	Gesamt Eiweiß (1,0)	Globulin (0,2)	Albumin (0,8)	Mastixkurven
12 000/3	1,1	0,3	0,8	———
25 000/3	1,2	0,3	0,9	———
50 000/3	1,4	0,4	1,0	- - - - - -
100 000/3	1,8	0,6	1,2	- - - - - - - -
200 000/3	2,6	0,9	1,5	· · · · · ·
400 000/3	4,5	1,8	2,7	—·—·—·



(In Klammern die normalen Durchschnittswerte)

Bei 12 000/3 Ery finden sich leicht erhöhte Werte der Eiweißrelationen. Die Normomastixreaktion zeigt den ersten leichten Ausfall bei 50 000/3 Ery. Bei größeren Blutbeimengungen tritt die Mastixzacke immer nach rechts und erreicht niemals den maximalen Ausfällungsgrad. Ein bluthaltiger Liquor kann nach SAMSON dann als pathologisch verändert angesehen werden, wenn:

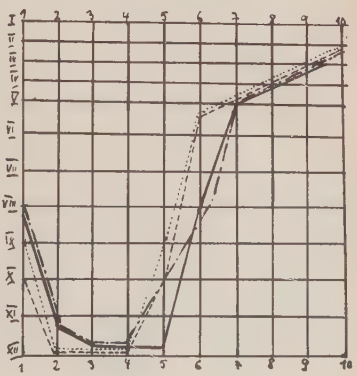
a) Erythrocytenzahl und Eiweißwerte einander entsprechen, aber
   1. die Mastixzacke stärker ist als der Eiweißrelation entspricht,
   2. die Mastixzacke den höchsten Ausfällungsgrad erreicht,
   3. die Mastixzacke bei hohem Eiweißgehalt nach vorn (links) gelagert ist.

b) Erythrozytenzahl und Mastixkurve einander entsprechen, aber
   1. die Eiweißwerte (besonders das Gesamteiweiß) über dem angegebenen Wert liegen,
   2. das Globulin einen höheren Wert ergibt als das Albumin (Eiweißquotient über 1).

Wie gering der Einfluß von Blutbeimengungen bei pathologischem Liquor bezüglich der Kolloidreaktion ist, konnte KAFKA mit seinen Versuchen anschaulich zeigen. Es wurden zu Paralytikerliquor verschieden große Blutbeimengungen gegeben. Wie aus nachstehender Kurve zu ersehen ist, trat nur geringgradige Veränderung des Kurvenverlaufes auf. Bei demselben Versuch mit dem Liquor einer akuten Meningitis war bei einer Blutbeimengung von 150 000/3 Ery lediglich eine geringe Verschiebung des Kurvenmaximus nach rechts zu sehen (s. Kurve).

Kurvenbezeichnung	Ery-Zahl in ^{3} cmm	I Zahl (Ges. Eiweiß)	II. Zahl	Globulin	Albumin	Eryzahl im kleinen Quadrat
------	0/3	3,2	9,2	2,4	0,8	-
.....	3000/3	3,8	9,4	2,6	1,2	ca.12-15
_____	12400/3	4,1	10,5	2,8	1,3	ca.450-600
-.-.-.	unzählbar	6,5	12,0	3,5	3,0	(ca.1000)

Eiweißrelation eines Paralyseliquors bei verschieden hoher Blutbeimengung nach Kafka



Andererseits haben PUTKONEN und KAJANNE in jüngster Zeit bei Untersuchungen von Blutbeimengungen zu luetischen Liquores festgestellt, daß eine pathologische Mastixkurve durch Blutbeimengung von 15 000/3 Ery abgeschwächt wird. Bezüglich der Gesamteiweißwerte gaben sie an, daß man bei größerer Blutbeimengung für 10 000/3 rote Zellen 3 mg% in Abzug bringen muß.

Zur Klärung der Frage über den Mechanismus der Kolloidreaktionen konnte SAMSON auf Grund seiner Untersuchungen zeigen, daß die Globuline des Liquors die Fällung der Kolloidreaktionen bedingen, allerdings nur in einer bestimmten Konzentration; höhere Globulinkonzentrationen besitzen eine Schutzwirkung. Dagegen wirkt das Albumin immer, besonders in höheren Konzentrationen, als Schutzkolloid. Ferner konnte SAMSON experimentell nachweisen, daß der verschiedene Gehalt des Liquors an Globulinfaktionen den Ausfall der Kurven zwar beeinflußt, daß aber eine bestimmte Qualität des krankhaften Eiweißes den Kurvenausfall im wesentlichen bedingt. Auch DUENSING konnte an Hand zahlreicher Untersuchungen nachweisen, daß der pathologische Liquor nicht infolge höheren Eiweißgehaltes zur Ausfällung führt, "sondern weil er ein Globulin mit anderen kolloidchemischen Eigenschaften, ein für den Liquor pathologisches Globulin enthält".

KF. und L. SCHEID konnten auf Grund ihrer kataphoretischen Untersuchungen die Kenntnisse über die elektrochemischen Eigenschaften der Eiweißkörper im Liquor und das Wesen der Kolloidreaktionen um wertvolle Hinweise bereichern. Sie kamen zu der Auffassung, daß beim Zusammenbringen einer Mastixsol mit einer Eiweißlösung ein Eiweißmastixkomplex entsteht, der weitgehend die elektrochemischen Eigenschaften des Proteins enthält. Die Ladung von Kolloiden geht deren Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld proportional und ist verantwortlich für die Stabilität des Sols. Diese elektrochemischen Eigenschaften sind von der Ionenkonzentration einschließlich dem pH des Milieus abhängig. Um einen konstanten pH-Wert in allen Verdünnungsröhrchen zu erhalten, wurde die Dialysierung des Liquors gegen einen entsprechenden Puffer durchgeführt ("Modifizierte Mastixreaktion"). Beim Ansetzen der Mastixreaktion mit rein dargestellten Eiweißkörpern zeigte sich, daß das Albumin in allen Konzentrationen keine Fällung bewirkt. Hingegen war beim γ-Globulin eine starke Fällung in den ersten Röhrchen erkennbar, die bei zunehmender Verdünnung weniger wurde. Das β-Globulin schließlich zeigte bei hoher Konzentration keine fällende Wirkung, dagegen bei Verdünnung

Ausflockung, die dann bei stärkerer Verdünnung wieder abnahm (mittelständige Kurve.Bei Mischung der drei Eiweißkörper war festzustellen, daß das Albumin in allen Konzentrationen sowohl die Fällung des γ - als auch des β -Globulines hemmt, bzw. verringert. Das β -Globulin wiederum verhinderte die Fällung des γ -Globulines in höheren und förderte sie bei niederen Konzentrationen.

E. Das Verhalten der WaR im Liquor bei Blutbeimengung.

Die ersten Angaben über die Ausführung der WaR im Liquor konnten 1906 von WASSERMANN und PLAUT gemacht werden. Durch das von HAUPTMANN und HÖSSLI eingeführte sogenannte Auswertungsverfahren wurde es möglich auch in luetischen Liquores mit niedrigem Titer die Komplementbindungsreaktion nachzuweisen. Für uns ist nun von besonderem Interesse, inwieweit Blutbeimengungen zu luesnegativem Liquor positive WaR verursachen können.

Nach den Versuchen von TESCHLER ist im negativen Liquor nur dann eine positive WaR Reaktion zu erwarten, wenn ihm wenigstens ein im Verhältnis 1:100 Wassermann-Reagine enthaltendes Blut beigemengt ist. WÜLLENWEBER kam zu der Auffassung, daß wenn die WaR im Blut stark positiv (+++) ist, ein gesunder Liquor durch geringe Blutbeimengung schwach positiv (+) wird, während der durch eine luetische Affektion veränderte Liquor durch Beimengung positiven Blutes einen stark positiven (+++) Ausfall zeitigt. In einer neueren Arbeit von PUTKONEN und KAJANNE wird berichtet, daß die Beimengung eines wassermannpositiven Blutes zu einem negativen Liquor die WaR erst dann positiv werden läßt, wenn die Zahl der Erythrocythen 15 000/3 erreicht. Bekanntlich kann es auch bei Syphilitikern mit positivem Serumbefund infolge gesteigerter Permeabilität der Meningen, z. B. bei einer Meningitis, zum Übertritt der Reagine aus dem Blut und somit zu positiven Luesreaktionen im Liquor kommen, wie Fälle von ZALOZIECKI, HAUPTMANN, MUCHA, PLAUT, JAHNEL, KAFKA und KIRSCHBAUM, RIEBELING u. s. gezeigt haben. In diesem Zusammenhang sollen auch die unspezifischen positiven Ausfälle der Luesreaktionen im Liquor kurz gestreift werden. Nach DEMME sind diese bei einigen Tropenkrankheiten z. B. Frambösie, Lepra, Trypanosomiasis möglich. JAHNEL berichtete über solche bei dem wassermannpositiven Lungeninfiltrat, sowie nach intralumbaler Injektion von artfremdem Serum. Ferner wies er besonders darauf hin, daß bakterielle Verunreinigungen und unsachgemäße Aufbewahrung des Liquors (Kork-

pfropfen der Versandgefäße) zu pseudopositivem Ausfall der Luesreaktionen im Liquor führen können. RIEBELING hat das Vorkommen einer unspezifischen "paradoxen" WaR bei sehr eiweißreichem Liquor beschrieben (positive WaR bei geringer, negative bei starker Liquorkonzentration). Auch REHM und ROEDER wiesen darauf hin, daß sehr eiweißreiche, vor allem meningitische Liquores unspezifisch positive Resultate ergeben können. In jüngster Zeit haben MERTENS und WARNECKE in ihrer Veröffentlichung von unspezifischen Luesreaktionen im Liquor bei eitrigen Meningitisformen berichtet; insbesondere bei der Meningokokkenmeningitis, aber auch unter den verschiedenen lymphocytären Meningitiden konnten solche beobachtet werden. Durch die Einführung des Nelsontestes ist heute die Klärung der Frage, ob es sich um eine luetische Erkrankung handelt, oder ob nur ein unspezifischer Ausfall vorliegt, möglich.

F. Einfluß von Blutbeimengungen auf den Lipoidgehalt des Liquors.

Wegen der Reichhaltigkeit der Hirnsubstanz an Lipoiden (2/3 der Trockensubstanz) wurde dem Lipoidgehalt des Liquors frühzeitig besonderes Interesse zugewandt. Nachdem dieser aber im Vergleich zum Blut sehr gering ist, machte die quantitative Bestimmung der einzelnen Lipoidfraktionen erhebliche Schwierigkeiten. KNAUER und HEIDRICH, die noch mit sehr großen Liquormengen (100 cm^3) arbeiteten, fanden Cholesterinwerte zwischen 0,05-0,22 mg%. PLAUT und RUDY führten eine Methode ein, die es gestattet bei kleinen Liquormengen (1 cm^3) die Cholesterinbestimmung durchzuführen. Die gefundenen Normalwerte bewegen sich zwischen 0,1 und 0,25 mg%. Es fanden sich bei Fällen von arteriosklerotischen und senilen Hirnerkrankungen, auch ohne daß Apoplexien vorausgegangen waren, bei völlig blutfreiem Liquor, erhöhte Cholesterinwerte im Liquor. Weiterhin waren solche nachweisbar bei Meningitiden, Urämie, Paralyse, einigen Hirntumoren und in vereinzelten Fällen von Poliomyelitis, Pachymeningitis hämorrhagica int., sowie Christian-Schüllerschen Erkrankung. Der Verfasser betonte, daß die Unabhängigkeit des Liquorcholesteringehaltes von dem des Blutes die Intaktheit der Blut-Liquorschranke zur Voraussetzung habe. Bei Blutungen in den Liquorraum lasse sich eine etwa gleichzeitig vorliegende endogene Cholesterinquote nicht abgrenzen. Dagegen dürfte man bei organischen Nervenerkrankungen, wo die Permeabilität relativ gering oder gar nicht gestört ist, eine endogene Entstehung des Liquorcholesterins annehmen.

SEUBERLING und TROPP vermochten erstmals, mit einer von ihnen ausgearbeiteten Methode, die Lipoidphosphormengen quantitativ zu erfassen. Als Normalwerte fanden sie: Lumballiquor 0,020 - 0,030 mg%, Zisternalliquor 0,012 - 0,024 mg%, Ventrikelliquor 0,05 - 0,012 mg.%. Nach Untersuchungen von ROEDER, mit einer von ihm entwickelten Methode, konnte der mittlere Normalwert von SEUBERLING bestätigt werden; jedoch wurde festgestellt, daß sich der Variationsbereich der Normalwerte bis 0,048 mg% herauferstreckt. Erhöhte Lipoidphosphorwerte fand ROEDER bei entzündlichen Veränderungen der Meningen, Stauungsvorgängen innerhalb der Meningealgefäße und Hirnprozessen (Tumoren) in der Nähe der Liquorräume, also auch im wesentlichen bei Erkrankungen, bei denen infolge erhöhter Gefäßdurchlässigkeit das Lipoidphosphat aus dem Serum in den Liquor gelangte. Dagegen waren bei Entmarkungskrankheiten, insbesondere der Multiplen Sklerose, in der Überzahl der Fälle keine Lipoidphosphorvermehrung festzustellen, so daß die früher von ESSKUCHEN aufgestellte Vermutung, daß bei mit Degeneration einhergehenden Nervenerkrankungen die Lipoide im Liquor vermehrt sein müßten, sich nicht bestätigt hat. Nach Ansicht des Verfassers nehmen die aus der Hirnsubstanz abgebauten Lipoide den Weg nicht über den Liquor, sondern in erster Linie direkt in die Blutbahn.

G. Herkunft des Liquoreiweißes.

Nach der Darstellung der bisherigen Anschauung über die Blutbeimengungen zum Liquor soll noch kurz die Frage nach der Herkunft der Eiweißkörper im Liquor, die trotz zahlreichen Untersuchungen nach wie vor problematisch und nicht geklärt ist, gestreift werden. Es ist allgemein anerkannt, daß bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Permeabilität der Blut-Liquorschranke einhergehen, sowie bei Verlegung der Liquorpassage, also beim Stoppliquor, ein Übertritt der Eiweißkörper aus dem Blut in den Liquor erfolgt. SCHALTENBRAND konnte an Hand seines anschaulichen Modellversuches zeigen, daß für die unterschiedliche Beimischung von Kolloiden im Laufe der Passage neben der Änderung der Membranfunktion auch die Geschwindigkeit der Liquorzirkulation, die wiederum von der Produktion und Resorption abhängig ist, einen wesentlichen Faktor darstellt. SCHEID und deren Mitarbeiter kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Auffassung, daß die im Liquor auftretenden Eiweißkörper in ihrer Gesamtheit aus

dem Blutplasma stammen, von wo sie bei den jeweiligen Erkrankungen in mengenmäßig unterschiedlichem Ausmaße in den Liquor übertreten, so daß praktisch das Problem der Herkunft der Eiweißkörper als reines Permeabilitätsproblem anzusehen sei. Auch DUENSING war der Meinung, daß die pathologischen Liquorbefunde durch Übertritt wechselnder Mengen und Anteile von Serumeiweißkörpern in den Liquorraum erklärt werden können. Gegen diese Auffassung hat besonders KAFKA Stellung genommen mit der Begründung, daß die gleichen chemisch-physikalischen Eigenschaften der Eiweißkörper in Blut und Liquor nicht die Schlußfolgerung zulassen, daß diese identisch seien.

Neuere Untersuchungen mittels der Papierelektrophorese ergaben, daß sich die Zusammensetzung der Liquoreiweiße doch merklich von der des Serums unterscheidet. So konnten BÜCHERT, MATZELT und PETTE, ESSER und STEGER unabhängig voneinander und trotz der verschiedenen Einengungsverfahren eine dem Albumin vorauseilende Fraktion, die Vorfraktion, von anderen auch Präalbumin genannt, im Liquor nachweisen. Nach STEGER ist der Gehalt an Vorfraktion abhängig von der Passagehöhe und macht im Ventrikelliquor einen höheren Anteil des Gesamteiweißgehaltes aus, als im lumbalen Liquor, obwohl das Gesamteiweiß nach unten zunimmt. Weiterhin unterscheidet sich der normale Liquor im gewissen Sinne vom Serum durch eine dem β_1 nachwandernde deutlich abgegrenzte β_2 oder τ Bande. Auch die anteilmäßige Verteilung der Globuline im Liquor ist eine andere als im Serum. Während im Serum (nach ESSER) die γ - Fraktion den verhältnismäßig höchsten Anteil zeigt, ist das normale Liquorpherogramm durch einen hohen β-Gipfel, der nach der α - und γ-Fraktion hin abfällt, ausgezeichnet.

An Hand des Stoppliquors und des Liquors bei der Polyneuritis GUILLAIN-BARRÉ hat STEGER den auffälligen Unterschied zwischen dem serumähnlichen und dem normalen Liquor herausgearbeitet. Während das Pherogramm des serumähnlichen Liquors weitgehend dem des zugehörigen Serums gleicht, läßt der Normalliquor durch seine Vorfraktion, sein β_2, sowie durch die charakteristischen Relationen der Fraktionen schon auf den ersten Blick sichtbare Unterschiede erkennen. Bei allen Krankheitszuständen, bei denen infolge Permeabilitätsstörungen eine Serumbeimengung stattfindet (entzündliche Prozesse u.s.w.) können mehr oder weniger ausgeprägte "Mischtypen" beobachtet werden. Hier zeigt das Vorhandensein der Vorfraktion nach STEGER die freie Passage an.

Nach BAUER kommt es bei Vermischung von Liquor mit Serumeiweiß zu einem sogenannten "Mischpherogramm". Dieses ist ausgezeichnet durch eine niedrige bzw. fehlende Vorfraktion, durch eine von der β-Fraktion schlecht zu trennende, niedrige oder fehlende γ-Fraktion und das deutliche Hervortreten der α-Unterfraktionen, besonders der α_2-Fraktion, sowie eine Erhöhung des Liquor-Gesamteiweißgehaltes.

II

Eigene Untersuchungen

Wir stellten uns nun die Aufgabe an Hand neuerer Untersuchungsmethoden nachzuprüfen, inwieweit die Beimengung von Blut zum Liquor nachweisbare Veränderungen bewirkt und in welchem Maße diese bei der Diagnostik berücksichtigt werden müssen. Es kam uns dabei darauf an:

1. den Eiweißzuwachs nach Blutbeimengung zum Liquor zu erfassen,
2. festzustellen, inwieweit das Blutplasma und das Hämoglobin bei jeweiligem Zusatz zu normalem Liquor die Zusammensetzung der darin enthaltenen Eiweißkörper zu beeinflussen vermag.

Für die Gesamteiweißbestimmung haben wir neben der bisher üblichen Kafkaschen Salzfällungsmethode zwei von STEGER ausgearbeitete Untersuchungsmethoden, nämlich die Bromphenolblaumethode und die UV Messung (nach Versetzen des Liquors mit HCl) herangezogen. Zur Charakterisierung des Einflusses von Blutbeimengungen auf die anteilmäßige Verteilung der einzelnen Eiweißfraktionen bedienten wir uns der Papierelektrophorese, der Normomastixreaktion und teilweise der Bestimmung des Eiweißquotienten nach KAFKA.

Wir untersuchten auf diese Weise zunächst nativen Liquor und fügten dem Liquor desselben Patienten unterschiedliche Mengen von Vollblut zu, gemessen an der Erythrocytenzahl, und zwar ansteigend von 6 000/3 Ery bis zu 400 000/3 Ery. Dabei bedienten wir uns des Venenblutes einer Versuchsperson, bei der im mm^3 4.2 Mill. Ery enthalten waren. Um beispielsweise 12 000/3 Ery in 15 cm^3 Liquor zu erhalten, errechneten wir die benötigte Blutmenge folgendermaßen: Wenn in 15 cm^3 Liquor 12 000/3 Ery enthalten sein sollen, so müssen in 1 mm^3 Liquor 4 000 Ery vorhanden sein (Rauminhalt der Fuchs-Rosen-

thal-Zählkammer beträgt rund 3 mm^3), so ergeben

$$\frac{4\,000 \cdot 15\,000}{4\,200\,000} = 14{,}2\ mm^3$$

Die benötigte Blutmenge beträgt folglich 14,2 mm^3.

Nach Mischung der jeweiligen Blutbeimengung zum Liquor erfolgte zur Kontrolle Zählung in der Fuchs-Rosenthal-Kammer. Den Einfluß des Plasmaanteiles auf die Zusammensetzung des Liquors ermittelten wir dadurch, daß wir die geformten Zellelemente auszentrifugierten und nur den Überstand den aufgeführten Untersuchungsverfahren unterzogen.

Schließlich suchten wir den Einfluß der hämolysierten Erythrocyten auf die Zusammensetzung der Cerebrospinalflüssigkeit zu erfassen, indem wir die Erythrocyten aus dem Vollblut mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen haben und nach Hämolyse mit Aqua dest. dem Liquor das Hämolysat beigaben (Bei der Berechnung wurde die zugegebene Menge Aqua dest. berücksichtigt).

Gesamteiweißbestimmung.

Während die von KAFKA und SAMSON ausgearbeitete Gesamteiweißbestimmung auf dem Prinzip der volumetrischen Erfassung der durch bestimmte Salze ausgefällten Eiweiße beruht, verwertet die Bromphenolblaumethode die Bindungsfähigkeit sauerer Farbstoffe an das Eiweiß. Nach der Versuchsanordnung von STEGER wird die Abnahme des Farbstoffes Bromphenolblau nach Zusatz und Ausfällung des Eiweißes durch den Farbstoff und die Trichloressigsäure als Maß für das vorgegebene Eiweiß gewertet. Die Differenz der Extinktion (gemessen bei 420 mm) zwischen der vorgegebenen und der verbleibenden Farbe nach der Eiweißfällung ist proportional dem Gesamteiweißgehalt. Für die vorliegenden Untersuchungen wurde folgende Versuchsanordnung eingehalten.

Beschreibung der Bromphenolblaumethode nach STEGER mit einer 10 mg%igen Farblösung.

In das Spezialreagenzglas der Fa. Zeiß von 10 cm Höhe und 16 mm Durchmesser geben wir:

1) 3 cm^3 der 10 mg%igen gepufferten (Zitronensäuresekundäres Natriumphosphat-Puffer von pH = 2.2) Bromphenolblau-Lösung.

2) 0,5 cm^3 oder 0,2 cm^3 Liquor bzw. Eiweißlösung mit ähnlicher Konzentration wie der Liquor.

3) Nach 30 Minuten Stehenlassen fügen wir aus der automatischen Pipette 1 cm^3 einer 10 %igen Trichloressigsäure hinzu.

4) Zentrifugieren 30 Minuten lang bei 3 000 Umdrehungen.

5) Messen im Reagenzglas-Halter für das Elko II mit Filter S_{42} die im Überstand verbliebene Farbe gegen den Leerwert, der gleichermaßen wie die Versuchslösung nur an Stelle von Liquor mit 0,9 %igem NaCl hergestellt ist. Der dunklere Leerwert wird wiederum bei Stellung 0 der Meß-Trommel gegen den Graukeil kompensiert und die Proben in den Reagenzgläsern eine nach der anderen gegen die einmalige erfolgte Grundeinstellung gemessen.

Die gleichen Reagenzien werden für die Messung mit Küvetten verwendet. Die Eiweißfällung in der Bromphenolblaulösung wird in einem Zentrifugierglas vorgenommen. Nach dem Zentrifugieren wird der Überstand in die Küvette pipettiert und gegen den Leerwert photometriert. Die Differenz der Extinktion zwischen dem farbigen Leerwert und der nach der Eiweißausfällung geschwächten Farbe gilt als Maß des Eiweißgehaltes.

Als weitere Gesamteiweißbestimmungsmethode haben wir die von STEGER erprobte UV Messung verwendet. Die Messung der UV Absorption für Eiweißlösungen ist seit längerem bekannt. Eine exakte Bestimmung im Liquor auf Grund der UV Absorption scheiterte bisher an der unterschiedlichen Extinktionshöhe in dem Wellenbereich, in dem das Eiweiß nach LERNER und BARMANN eine typische Absorption im Liquor gibt. Wie STEGER zeigen konnte, ist eine Meßung des Eiweißgehaltes im Liquor durch die UV Absorption erst möglich, wenn das Maximum bei 265 mm beseitigt ist, da es die "Eiweißkurve" überdeckt. Eiweißlösungen geben nämlich im UV-Licht ein Absorptionsmaximum im Wellenbereich um 280 mm, das in seiner Höhe von der Eiweißkonzentration abhängt. pH-Änderungen verschieben dasselbe nur gering zu den längeren (im alkalischen) und zu den niederen Wellenlängen (im sauren Milieu). Durch Versetzen des Liquors mit HCl 1:1 konnte STEGER im frischen Liquor das Maximum bei 265 mm beseitigen und die "Eiweißkurve" herausstellen, wodurch eine schnelle und exakte Gesamteiweiß-Messung ermöglicht wird.

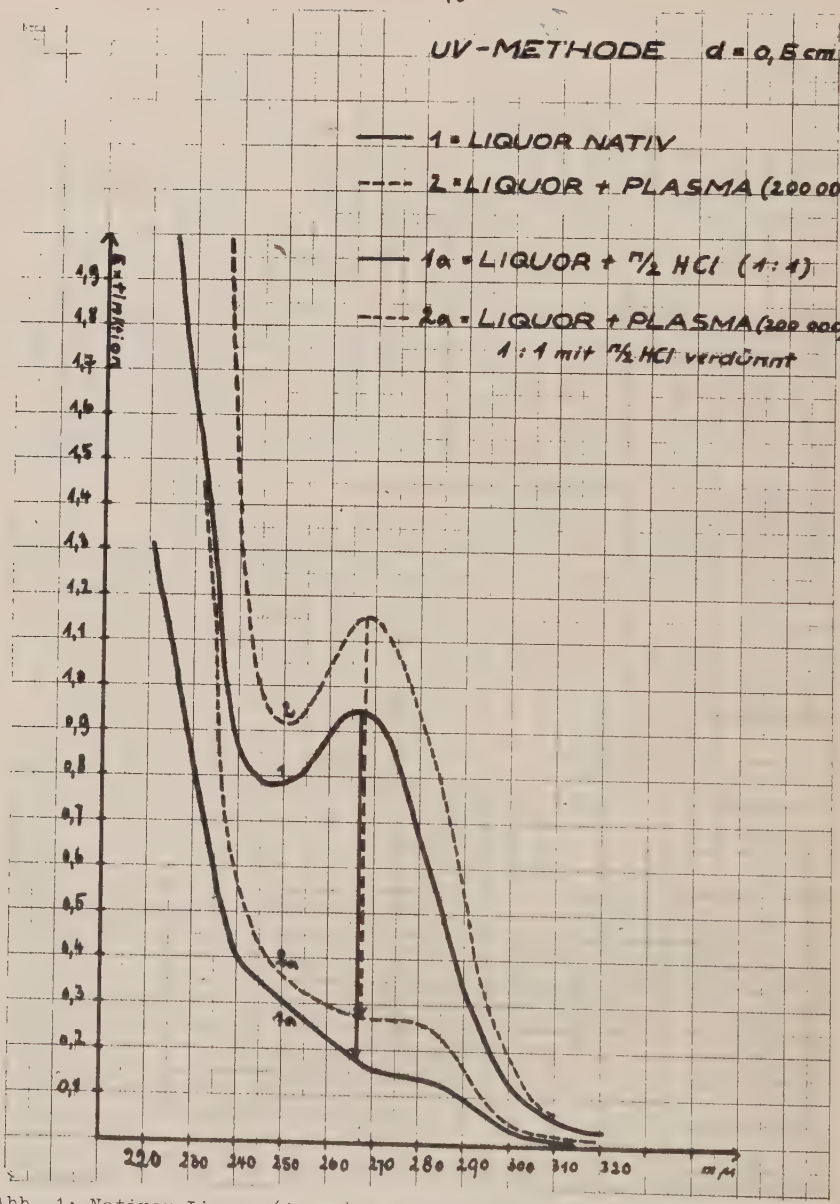


Abb. 1: Nativer Liquor (1 ——) zeigt im UV-Licht ein Absorptionsmaximum bei Wellenlänge 265 mm.Nach Zusatz von Plasma, Erhöhung desselben (2 ---).Setzt man nativem Liquor und Liquor-Plasmagemisch zu gleichen Teilen N/2 HCl zu, so verschwindet das Maximum bei Wellenlänge 265 mm sofort. Die Extinktion bei Wellenlänge 279 mm stellt ein Maß für den Eiweißgehalt dar.

Beschreibung der Versuchsanordnung bei der UV Messung nach STEGER.

Wir versetzen den Liquor zu gleichen Teilen mit N/2 HCl und messen im Zeißschen Spektralphotometer mit 1 cm oder ½ cm Schicht - dicke bei 279 mm (Die Extinktionen sind alle mit 1 cm Schichtdicke gemessen oder auf 1 cm umgerechnet worden). Zum besseren Verständnis des eben Gesagten, bringen wir in Abb. 1 die UV Absorptionskurve eines nativen Liquors (1). Sie zeigt ein Maximum im Bereich von 265 mm. Durch Zusatz von Plasma, gemessen an 200 000/3 Ery, erhöht sich dieses Absorptionsmaximum gleichsinnig in diesem Wellenbereich. Die Absorption wie sie für Eiweiß üblich ist, im Bereich von 279/280 mm würde falsche Werte ergeben, weil das Maximum von 265 mm und damit auch die Extinktionshöhe von 279/80 mm sich rasch ändert. Erst nach Zusatz von HCl verschwindet das Maximum 265 mm, es ergibt sich sofort bei 279 mm eine Extinktion, die für mehrere Tage beibehalten wird. Die Extinktionshöhe bei 245 mm wird noch abgebaut. Eine Abhängigkeit von Eiweißgehalt ist daraus nicht abzuleiten. Die Extinktion bei 279 mm bleibt nach HCl Zusatz konstant und ist proportional dem Gesamteiweißgehalt.
Die Kurven 1a und 2a stellen sofort nach HCl Zusatz gewonnene Absorptionskurven dar.

Bestimmung der anteilmäßigen Verteilung der einzelnen Eiweißfraktionen.

Die Bestimmung der Eiweißrelationen und Errechnung des Eiweißquotienten nach KAFKA, sowie das Ansetzen der Normomastixreaktionen wurde in der üblichen Weise vorgenommen.

Bei der Papierelektrophorese bedienten wir uns zur Einengung des Liquors der von STEGER erprobten Dialyse des Liquors gegen Kollidon, die die Forderung nach schonendem Wasserentzug bei gleichzeitiger Verminderung des Salzgehaltes und konstant bleibendem pH erfüllt, ohne daß eine Denaturierung der Eiweißkörper statthat. Ein eiweißdichtes Diylysierschläuchen (Membranfiltergesellschaft Göttingen), dessen Ende nach Anfeuchten mit einem Bindfaden abgebunden und mit dem zu untersuchenden Liquor gefüllt wurde, hängten wir in ein mit 10 - 15 %igen Kollidon gefülltes Gefäß und stellten dieses, um proteolytische Vorgänge zu vermeiden, in den Eisschrank. Nach etwa 24-48 Stunden war der Liquor bis auf 0,2 - 0,3 ccm eingeengt, und wurde nun mittels

einer graduierten Pipette aufgetragen. Im Durchschnitt wurden 4-8 cm^3 Liquor benötigt. Wir benutzen dann die von GRASSMANN und HANNIG gefärbten und transparent gemachten Papierstreifen. Mittels des Auswertgerätes der Feuerland-Werke Geroldshausen wurden die auf diesem Papierstreifen entstandenen Banden automatisch auf Photopapier aufgezeichnet. Die Berechnung des prozentualen Anteiles der einzelnen Eiweißfraktionen wurde nach den von GRASSMANN und HANNIG angegebenen Richtlinien durchgeführt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen.

In der Klinik hat sich allgemein eingeführt, bei blutigem Liquor die Zahl der Erythrocyten als Maß für die Blutbeimengung zu werten. Unter der Voraussetzung, daß alle Anteile des Blutes der Cerebrospinalflüssigkeit beigemengt sind, wie das bei artefizieller Blutung, sowie nach Ruptur von Gefäßen, z. B. der Subarachnoidalblutung der Fall ist, dürfte dies als hinreichender Anhaltspunkt genügen. Jedoch gibt es auch verschiedene Krankheitsbilder, bei denen einzelne Bestandteile des Blutes vorwiegend permeieren, so hat beispielsweise SCHALTENBRAND darauf hingewiesen, daß bei Meningophathien vorzugsweise Fibrinogen in den Liquor übertritt, so daß es durch den hohen Fibrinogengehalt nicht selten zur Spontangerinnung des Liquors kommen kann.

Wir beschränkten uns darauf, den Einfluß des Plasmaanteiles, gesondert von dem der zelligen Elemente auf die Eiweißzusammensetzung des Liquors experimentell zu untersuchen. Die Ergebnisse über die Änderung des Gesamteiweißgehaltes, untersucht mit der Kafkamethode, der Bromphenolblaumethode und der UV Absorptionsmethode haben wir in Abb.2 zusammengestellt und die Beeinflussung des Plasmazuwachses und des Inhaltes der zelligen Elemente auf den Ausfall der Mastixkurve aufgezeichnet.

Die erste Säule in der jeweiligen Kurvenreihe gibt die Gesamteiweißwerte für den nativen Liquor wieder: dabei schwanken die als normal anzusehenden Gesamteiweißwerte der Kafkamethode (untere Reihe) zwischen 0,9 und 1,6. Die Bromphenolblaumethode (mittlere Reihe) zeigt hier Werte an, die zwischen 0,15 und 0,275 Extinktion liegen. Nach der von STEGER an Hand zahlreicher Kjeldahlbestimmungen aufgestellten Eichkurve entspricht eine Extinktion von 0,3 einem Eiweißgehalt von 31 mg% und stellt den oberen Grenzwert des Normalen dar. Die Bromphenolblaumethode ergibt danach, wenn man die Nativwerte untereinan-

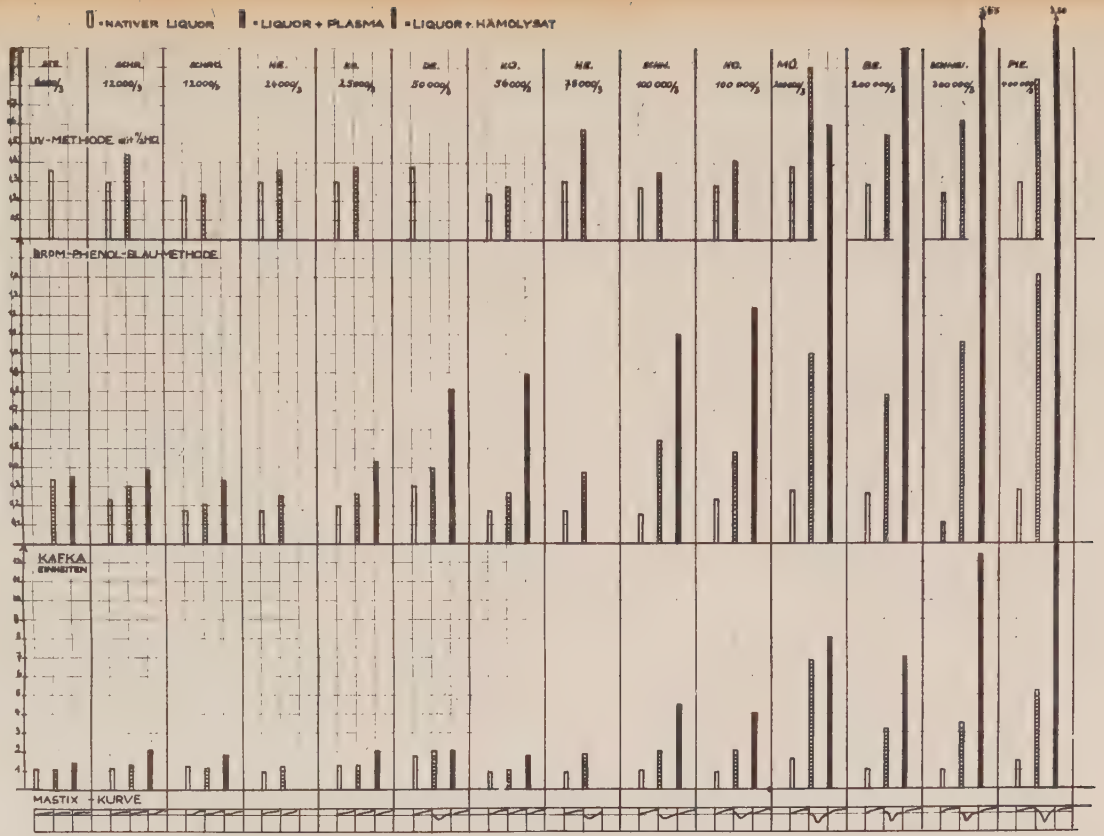


Abb. 2: Zusatz ansteigender Mengen (ausgedrückt in der Zellzahl) von Plasma (▮) und Hämolysat (▮) zu Liquores (▯) und deren Erfassung mit drei verschiedenen Methoden der Gesamt-Eiweiß-Bestimmung. Untere Säulenreihe: nach der Kafka-Methode; mittlere Säulenreihe: nach der Bromphenolblau-Methode; obere Säulenreihe: nach der UV-Methode mit N/2 HCl. Die dazu gehörigen Mastixkurven zeigen ab Plasmamenge entsprechend 50000/3 Ery einen pathologischen Ausfall, während selbst die höchsten Hämolysatmengen denselben vermissen lassen.

der vergleicht, die Möglichkeit, geringgradige quantitative Eiweißunterschiede genauer zu erfassen, als es die Kafkamethode erlaubt, abgesehen von dem größeren Zeitaufwand, die letztere benötigt.

Auch die UV Messung, deren Werte in der obersten Kurvenreihe eingezeichnet sind, läßt eine gute Differenzierung des Gesamteiweißgehaltes erkennen. Die Grenze der Norm liegt bei dieser Methode bei Extinktion 0,35. Bei höherem Gehalt an β-Globulin ist bei der UV Methode zu berücksichtigen, daß diese höhere Werte gibt, als bei der Bromphenolblaumethode. Die Mastixkurven (unter den Kafkawerten in der graphischen Darstellung) zeigten bei allen nativen Liquores einen normalen Verlauf.

Jeweils in der zweiten Säule der Kurvenreihe sind die Ergebnisse der Gesamteiweißwerte der Liquores mit Zusatz von Blutplasma in steigender Menge, gemessen an der Erythrocytenzahl, von 6 000/3 bis 400 000/3 Ery graphisch dargestellt. (Die zelligen Elemente wurden durch 10 Min. langes Zentrifugieren bei 3 000 Umdrehungen entfernt). Dabei bedienten wir uns wiederum der 3 angegebenen Gesamteiweißbestimmungsmethoden. Gleichzeitig wurde die Normomastixkurve angestellt. Betrachtet man die Kafkawerte, so ergeben geringe Plasmaeiweißzusätze bis zu 25 000/3 Ery kaum meßbare Unterschiede; einmal (Fall Schröder) war sogar ein niedrigerer Wert als im Nativliquor vorhanden. Von 25 000/3 bis 100 000/3 Ery zeigt das Gesamteiweiß eine Vermehrung um das Doppelte, später, bei noch höheren Plasmabeimengungen, um das 3 - 4 fache.

Auch bei der Bromphenolblaumethode finden wir bei 25 000/3 Ery einen Wert mit 0,305 der noch an der oberen Grenze der Norm liegt. Jedoch sehen wir auch bei den niedrigen Plasmabeimengungen jeweils eine deutliche Erhöhung gegenüber dem Nativwert, auch wenn dieser Gesamteiweißgehalt sich noch im Bereich des Normalen bewegt. Bei den höheren Konzentrationen, die mit 0,2 bzw. 0,1 Liquorplasmagemisch vorgenommen wurden, ergibt sich nach Umrechnung auf den 0,5 Wert ein entsprechender Anstieg des Gesamteiweißes. Bei der Bromphenolblaumethode sowie auch bei der UV Methode (die Werte finden sich in der oberen Kurvenreihe) haben die Kurven entsprechend dem Eiweißzuwachs einen kontinuierlichen Anstieg, während diese bei der Kafkamethode stärkere Schwankungen aufweist. Um die bessere Genauigkeit der Ergebnisse bei der Bromphenolblaumethode gegenüber der Kafkamethode darzulegen, möchten wir auf Fall Derr verweisen. Hier fand sich im nativen Liquor nach Kafka ein Gesamteiweiß von 1,8, das nach Plasmazusatz entsprechend

50 000/3 Ery auf 1,9 anstieg. Die Bromphenolblaumethode gab im Nativliquor mit 0,305 = 31,5 mg% einen an der oberen Grenze liegenden Befund an. Nach Plasmazusatz zeigte sich ein Anstieg auf 0,405 = 41,5 mg% Die gleichzeitig angesetzten Mastixkurven zeigten ab 50 000/3 Ery einen leichten Ausfall im 3. und 4. Röhrchen bis VI der in den steigenden Konzentrationen deutlich zunahm und bei 400 000/3 Ery bis zu X in Röhrchen 3 reichte. Im Fall Wiegel (in der Kurve nicht aufgeführt) hatte die Kafkamethode nach Plasmazusatz entsprechend 25 000/Ery einen pathologischen Wert von 2,0 angezeigt, während die Bromphenolblaumethode einen Grenzwert von 0,305 angab. Auch die Mastixkurve zeigte hier einen normalen Verlauf.

Im Vergleich zu den Untersuchungsergebnissen von SAMSON können wir sagen, daß wir eine pathologische Gesamteiweißvermehrung nach Plasmazusatz erst bei 50 000/3 Ery feststellen konnten, jedoch war es uns mit der Bromphenolblaumethode und der UV Messung möglich, auch schon ab 6 000/3 Ery eine leichte graduelle Eiweißzunahme gegenüber den Nativwerten zu erfassen, obwohl diese noch im Bereich der Norm lagen. Allerdings müssen wir einschränkend bemerken, daß möglicherweise die pathologische Eiweißzunahme zwischen 25 000/3 und 50 000/3 Ery liegt, nachdem wir bei 25 000/3 einen oberen Grenzwert feststellen konnten. Die Versuche mit 30 000/3 und 40 000/3 Ery wurden nicht angestellt.

Die dritte Säule der Kurvenreihe gibt die Werte nach Zusatz von Hämolysat zum Liquor an. Bei dieser Versuchsreihe wurde die UV Messung nicht durchgeführt. Auffällig ist zunächst, daß der Inhalt der zelligen Elemente, besonders bei Zugabe von größeren Mengen zum Liquor einen sehr viel höheren Eiweißzuwachs bewirkt als die entsprechende Plasmamenge. Vergleicht man die Kafkawerte mit denen der Bromphenolblaumethode, so ist es auch eine Unsicherheit in der Erfassung vor allem in den niederen Konzentrationen durch erstere zu erkennen. So ergab im Fall Wiegel (in der Kurve nicht enthalten) die Kafkamethode nach Plasmazusatz entsprechend 12 000/3 Ery 2,0, nach Hämolysatzusatz ebenfalls 2,0 Gesamteiweiß, während die Bromphenolblaumethode 0,305 und 0,441 anzeigte. Im Fall Steppert zeigte bei jeweiligen Bemischungen, entsprechend 6 000/3 Ery, die Kafkamethode mit 1,1 (Plasma) und 1,4 (Hämolysat) gegenüber der Bromphenolblaumethode mit 0,332 und 0,353 einen relativ höheren Eiweißzuwachs an, der dieser kleinen Blutbeimengung nicht entsprechen dürfte.

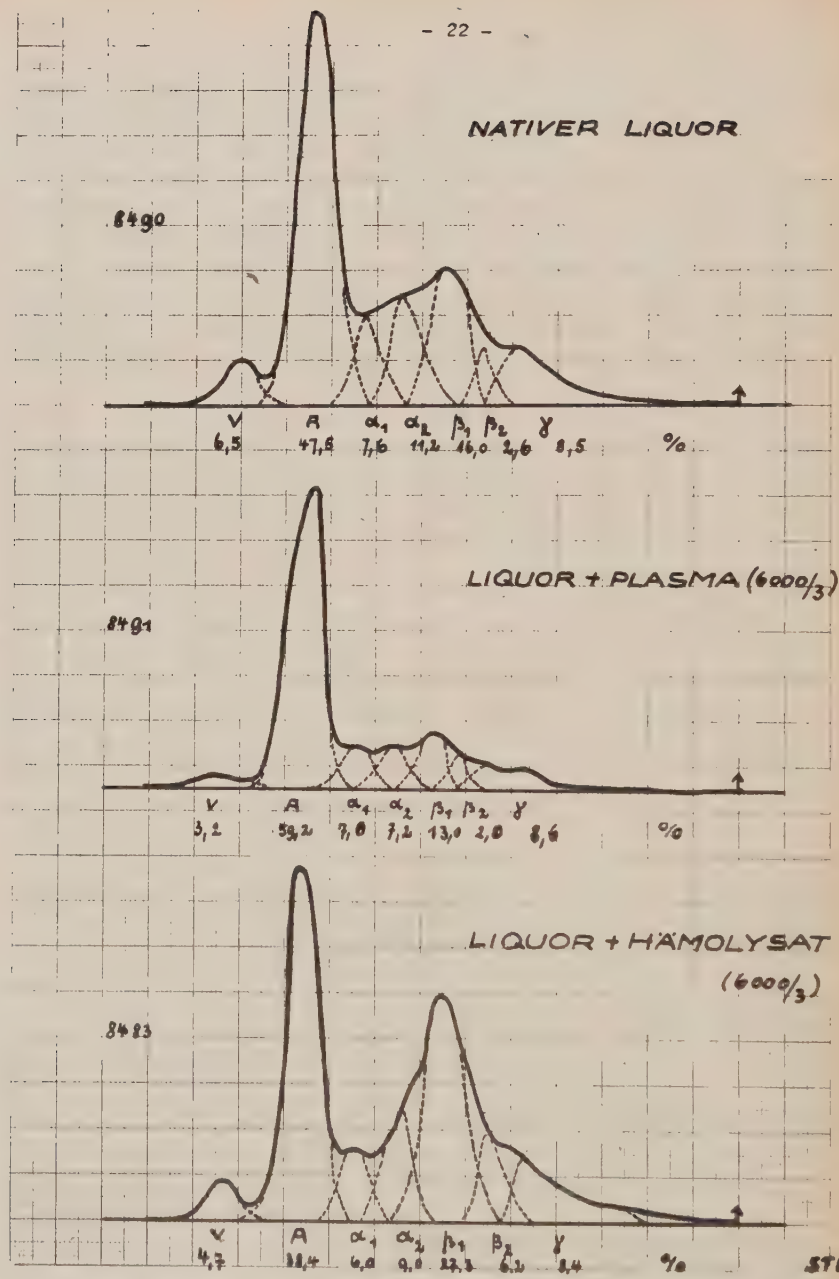


Abb. 3: Während nativer Liquor nach Zusatz von Blutplasma entsprechend 6 000/3 Ery keine wesentliche Änderung des elektrophoretischen Bildes bewirkt, erhöht der alleinige Zusatz des Hämolysates entsprechend 6 000/3 Ery isoliert die β -Fraktion.

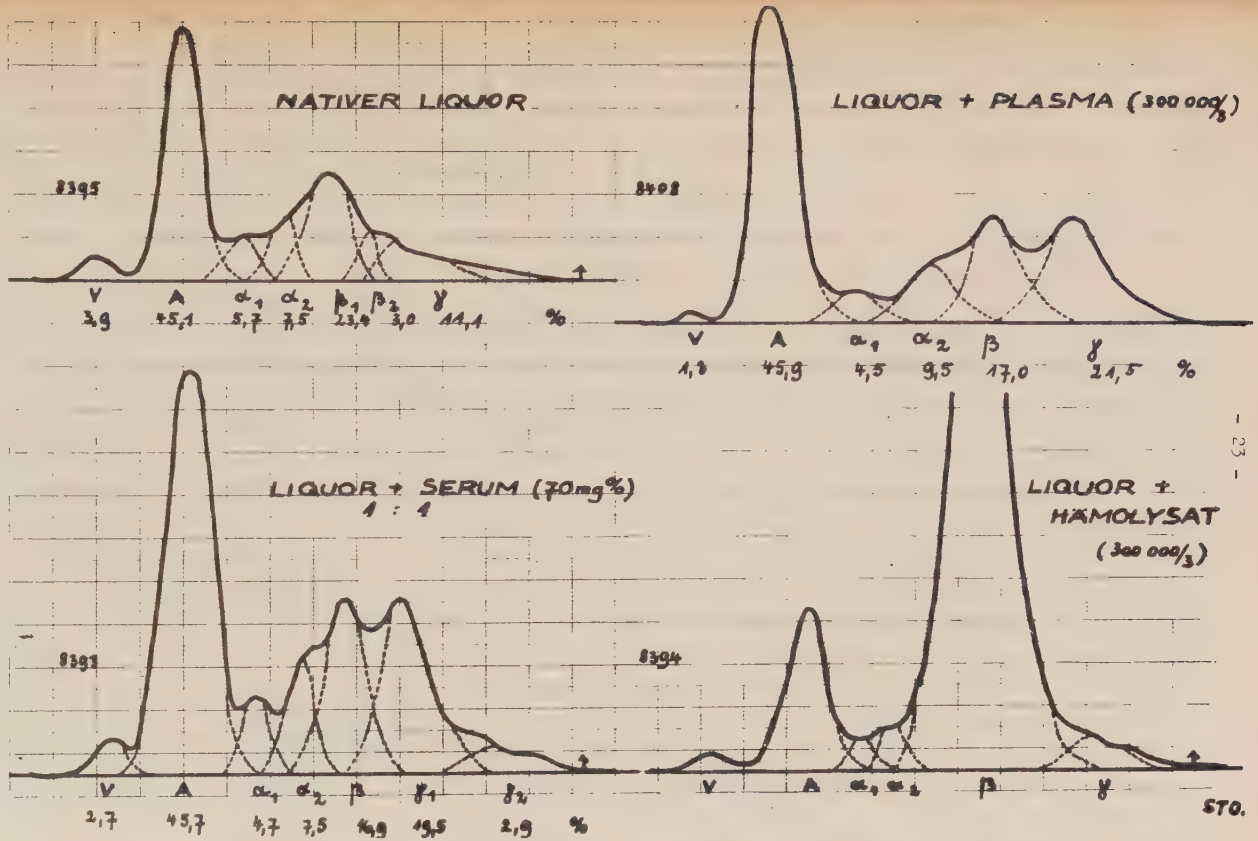


Abb. 4: Nativer Liquor: typische Kurve (links oben). Nativer Liquor nach Zusatz von Plasma entsprechend 300 000/3 Ery zeigt deutliche Vermehrung der γ -Globuline (Kurve rechts oben). Nach Zusatz von 70 mg%iger Serumverdünnung erhöht sich ebenfalls die γ -Fraktion (Kurve links unten). Nach Zusatz von Hämolysat entsprechend 300 000/3 Ery zu normalem Liquor zeigt sich exzessive β -Vermehrung (Kurve rechts unten).

Die Mastixkurve zeigte bei Zusatz durch Hämolysat weder in den niedrigen, noch in den hohen Konzentrationen einen Ausfall, trotz des hohen Gesamteiweißzuwachses. Blutiger Liquor also, bei dem die Ery hämolysiert sind, muß hinsichtlich seiner Mastixkurve anders bewertet werden als solcher, bei dem die zelligen Elemente auszentrifugiert wurden und nur das Blutplasma dem Liquor beigemischt ist.

Wir haben es absichtlich unterlassen mit der Bromphenolblaumethode die Albumine und Globuline entsprechend der fraktionierten Aussalzung zu untersuchen. Jedoch haben wir nach jeweiligem Plasma- und Hämolysatzusatz den Eiweißquotienten bestimmt. Dabei zeigte sich, daß derselbe sich in keiner Weise systematisch ändert und folglich keine Aussagen bezüglich des Verhältnisses von Globulinen und Albuminen zuläßt. (Bei Plasmazusatz schwankte der Eiweißquotient zwischen 0,2 und 0,45, bei Hämolysatbeimischung zwischen 0,06 und 0,45).

Papierelektrophoretische Untersuchungen bei Blutbeimischungen im Liquor

Um die Veränderungen in der Zusammensetzung der einzelnen Eiweißfraktionen des Liquors nach Zusatz von Plasma einerseits und Hämolysat andererseits zu erfassen, haben wir schließlich sowohl mit dem Nativliquor als auch mit den jeweiligen Liquor-Plasma- und Liquor-Hämolysatgemischen, nach entsprechender Einengung, die Papierelektrophorese ausgeführt. Hierbei ergab der native Liquor jeweils normale Relationen hinsichtlich der Fraktionen. Mit dem Zuwachs an Plasma (s. Abb. 3 u. 4) ab 25 000/3 ändert sich die Kurve insofern, als der γ-Globulingehalt steigt und bei höheren Plasmazusätzen auf das Doppelte bis 2½ fache anwächst. Mit der Vermehrung des Globulingehaltes im Elektropherogramm geht der Ausfall der Mastixkurve parallel. Der prozentuale Anteil der Vorfraktion wird relativ niedriger, die β_2-Fraktion etwas unschärfer und die α-Fraktion erfährt eine leichte Zunahme.

Beim Zusatz von Hämolysat zum Liquor überwiegt die β-Fraktion in solchem Maße, daß ein Bild entsteht, das einem β-Plasmocytom gleichkommt. Die übrigen Fraktionen erhöhen sich praktisch nicht, weil ihr relativer Anteil bei der gering aufgetragenen Menge zu klein ist. Der Inhalt der zelligen Elemente des Blutes bewirkt also eine fast isolierte Erhöhung der β-Fraktion, wobei diese wahrscheinlich vorwiegend durch das Hämoglobin bedingt ist. Dabei wandert nur ein ganz geringer Anteil mit dem Albumin.

Tabelle Ia

ELEKTROPHORESE NACH VOLLBLUTBEIMENGUNG ZUM LIQUOR (nicht zentrifugiert).

Name	Nr.	Vorfr.	Alb.	α_1	α_2	β_1	β_2	γ	
Kraft	4515	2,54	58,00	6,56	6,87	16,80		9,42	nativ
	4516	2,82	41,30	8,92	9,39	21,81		15,74	blutig 5000/3 Ery
Mathes	4579	6,0	44,0	6,80		32,00		11,20	nativ
	4580	3,78	39,50	9,45		40,29		7,00	blutig 10000/3 Ery

Ia: Bei Vollblutbeimengung ohne Zentrifugieren erhöht sich schon in geringen Konzentrationen die β- und γ-Fraktion.

Tabelle Ib

ELEKTROPHORESE NACH ZUSATZ VON BLUTPLASMA UND HÄMOLYSAT ZUM LIQUOR IN STEIGENDER MENGE.

Name	Nr.	Vorfr.	Alb.	α_1	α_2	β_1	β_2	γ	
Steppert	8490	6,50	47,50	7,60	11,20	16,0	2,60	8,50	nativ
	8491	3,20	59,20	7,0	7,20	13,0	2,0	8,60	Plasma 6000/3 Ery
	8483	4,70	38,40	6,0	9,0	27,30	6,20	8,40	Hämolysat 6000/3 Ery
Schröter	8487	4,50	56,90	5,50	6,90	12,80	4,20	9,50	nativ
	8486	4,73	56,70	5,40	6,75	13,51	3,38	9,96	Plasma 12000/3 Ery
	8488	4,17	33,85	4,95	4,13	24,80	9,81	18,20	Hämolysat 12000/3 Ery
Kobes	8484	5,36	52,90	9,60	8,0	14,55		9,19	nativ
	8485	7,0	53,40	5,70	8,95	11,34		13,43	Plasma 25000/3 Ery
	8489	6,81	21,19	6,81	3,02	41,63		20,43	Hämolysat 25000/3 Ery
Derr	8477	5,27	42,35	7,38	11,6	18,98		14,38	nativ
	8478	1,83	26,14	7,58		59,20		5,22	Hämolysat 50000/3 Ery
Groh	8077	2,25	50,68	7,04	9,85	18,86		11,26	nativ
	8080	4,08	48,45	7,29	12,55	14,30		13,42	Plasma 50000/3 Ery
Schneider	8482	5,50	49,0	11,01	8,25	12,82		12,82	nativ
	8481	4,05	46,2	5,95	8,81	10,48	8,10	16,41	Plasma 100000/3 Ery
	8480	2,38	8,99	2,41		79,0		6,9	Hämolysat 100000/3 Ery
Beetz	8424	6,340	55,47	7,60	6,34	13,31	5,43	6,34	nativ
	8414	6,12	43,14	8,26	7,95	14,68	6,12	13,46	Plasma 200000/3 Ery
	8425		12,76	1,10		82,72		3,3	Hämolysat 200000/3 Ery
Schmieg	8396	8,85	46,90	7,52	5,75	17,25	5,31	8,39	nativ
	8379	2,26	50,84	6,61	9,26	11,65	5,29	14,36	Plasma 300000/3 Ery
	8398		3,38			90,91		5,91	Hämolysat 300000/3 Ery
Hanisch	8083	4,43	47,32	6,21	7,69	23,66		10,64	nativ
	8081	2,11	45,98	5,72	10,17	15,68		20,34	Plasma 300000/3 Ery
Stockmann	8395	3,90	45,10	5,70	7,50	23,40	3,0	11,0	nativ
	8408	1,30	45,90	4,50	9,50	17,0		21,50	Plasma 300000/3 Ery
	8394	0,73	15,01	2,68		73,20		7,56	Hämolysat 300000/3 Ery
	8493	2,70	45,7	4,70	7,50	16,90		23,40	Liquor + 70 mg%iges Serum 1:1

Ib: Bei Zusatz von Plasma in steigender Menge zeigt sich ab 25 000/3 Ery Erhöhung der γ-Fraktion. Auffallend ist, daß die im nativen Liquor bekanntlich hohe β-Fraktion bei steigendem Zusatz von Plasma sich erniedrigt. Bei Hämolysatzusatz ist eine exzessive Anreicherung der β-Fraktion erkennbar.

In Tab. Ia und Ib haben wir die prozentualen Anteile der einzelnen Fraktionen des nativen Liquors denen gegenübergestellt nach Blutplasma- und Hämolysatzusatz, jeweils gemessen an der Erythrocytenzahl. Während bei 6 000/3 Ery durch Plasmazusatz keine deutliche Veränderung der Eiweißfraktionen erkennbar ist, erhöht sich nach einem solchen ab 25 000/3 Ery der Wert für das γ-Globulin. Bei Hämolysatzusatz entsprechend 6 000/3 Ery erhöht sich jedoch die β-Fraktion schon sehr erheblich. Nach BENNHOLD wird das Bilirubin von der α- und β-Fraktion getragen. Ob dieser Farbstoff selbst eine Eiweißfärbung im Liquor und damit eine Vermehrung einzelner Fraktionen ergibt, wäre noch zu untersuchen. Der xanthochrome Liquor zeigt, wie STEGER beobachtet hat, zwei Farbbanden, und zwar eine gelbe Tönung im Albumin und eine rosa Tönung im β-Bereich. Bei der Beurteilung von Elektrophoretogrammen, die schon mit gering hämolysiert-blutigem Liquor gewonnen werden, muß diese β-Vermehrung berücksichtigt werden, um falsche Schlüsse zu vermeiden.

Zusammenfassung

Wenn auch die vorliegenden Untersuchungen nur zu einem Teil des Problems, das der blutige Liquor aufwirft, Stellung nehmen konnten, so dürfen wir doch zusammenfassend folgendes sagen:

1.) Der Zuwachs an Gesamteiweiß des Liquors nach Zusatz von Blutplasma in steigender Menge, gemessen an der Erythrocytenzahl, kann mit der Bromphenolblaumethode und der UV Messung sicherer und exakter erfaßt werden, als es die Kafkamethode bisher zuließ. Bei Plasmabeimengungen bis 25 000/3 Ery lagen die Gesamteiweißwerte zwar noch im Bereich der Norm, es konnten jedoch deutlich graduelle Unterschiede gegenüber den Nativwerten mit den beiden Bestimmungsmethoden festgestellt werden. Ab 50 000/3 Ery fanden sich pathologische Gesamteiweißwerte.

2.) Die Mastixkurve zeigte erst bei einem Liquor-Plasmagemisch entsprechend 50 000/3 Ery die erste leichte Ausfällung.

3.) Mittels der Elektrophorese konnte gezeigt werden, daß der pathologische Ausfall der Mastixkurve durch den relativen Zuwachs an γ-Globulinen bei entsprechendem Plasmazusatz bewirkt wird, worauf STEGER schon seit längerem hingewiesen hat.

4.) Die Gesamteiweißvermehrung nach Zusatz von Hämolysat (gemessen an der Erythrocytenzahl) zum Liquor ist bedeutend höher als bei entsprechendem Plasmazusatz. Auch hier vermag die Bromphenolblaumethode die graduellen Unterschiede der Werte sicherer zu erfassen als die Kafkamethode. Elektrophoretisch zeigte sich, daß schon bei einem Hämolysatzusatz entsprechend 6 000/3 Ery eine erhebliche Vermehrung der β-Fraktion auftritt.

Für die Klinik ergeben sich hinsichtlich der Beurteilung des blutigen Liquors folgende Richtlinien:

Schon bei Plasmabeimengungen zum Liquor entsprechend einer Erythrocytenzahl von 12 000/3 bis 25 000/3 kann der Eiweißzuwachs mit der Bromphenolblaumethode und der UV Messung erfaßt werden, obwohl sich die Gesamteiweißwerte noch im Bereich der Norm bewegen. Wenn gleichzeitig aber die Erythrocyten zum Teil hämolysiert sind, so ist der Eiweißzuwachs sehr viel stärker. Wurden zum Beispiel in einem blutigen Liquor 12 000/3 Ery gezählt, war das Gesamteiweiß erhöht, im Elektrophoretogramm die β-Fraktion nicht wesentlich vermehrt, jedoch das γ-Globulin deutlich erhöht gefunden, außerdem ein Ausfall in der Mastixkurve vorhanden, so ist anzunehmen, daß die geringe Blutung in einen pathologischen Liquor hinein erfolgt ist.

Ist jedoch bei einem Liquor mit 12 000/3 Ery das Gesamteiweiß vermehrt, im Pherogramm die γ-Fraktion normal, aber das β stärker erhöht, sowie kein Ausfall in der Mastixkurve vorhanden, so ist bei der Beurteilung zu berücksichtigen, daß möglicherweise neben den intakten Erythrocyten ein Teil bereits hämolysiert ist und somit die Gesamteiweißerhöhung und die Globulinvermehrung durch diese hervorgerufen wurde. Ein pathologischer Liquor braucht hier noch nicht vorzuliegen.

Bei Berücksichtigung der Erythrocytenzahl, des Gesamteiweißwertes, der Mastixkurve und des gleichzeitigen Elektrophoretogramms läßt sich auf Grund der Untersuchungsergebnisse mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit beurteilen, ob es sich bei einem blutig gewonnenem Liquor um einen an sich normalen oder krankhaft veränderten Liquor handelt.

Die Untersuchungen wurden im Liquor-Labor der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg unter Anleitung von Herrn Dr. Dr. J. STEGER vorgenommen.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. G. S c h a l t e n b r a n d für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise, sowie für die gütige Übernahme des Referates meinen herzlichen Dank sagen.

Herrn Dr. Dr. J. S t e g e r sage ich für die wohlwollende Leitung der Arbeit und die Unterstützung bei den experimentellen Untersuchungen meinen aufrichtigen Dank.

Literaturverzeichnis

A y e r u. C u s h i n g	Zit. nach Schamburow und Lurje
B a u e r	Über die Bedeutung der Papierelektrophorese des Liquors für die klinische Forschung. Dtsch.Z.f.Nervenheilk. Bd. 170, S. 381, 1953
B e n n h o l d	Die Globulinvehikel. Schweiz.med. Wschr.Nr. 17, S. 475, 1952
D e C a s t r o	Zit. nach Linkint
D e m m e	Die Liquordiagnostik in Klinik und Praxis. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin 1950
	Liquor-Fortschritte der Neurol. und Psych. Bd.21, Heft 10, S. 455, 1953
D u e n s i n g	Zur Theorie und praktischen Auswertung der Goldsolreaktion. Z.f.Neurol.u.Psych.Bd.169,S.471, 1940
v. G u n d e l u. J a k o b i	Zit. nach Linkint
H a u p t m a n n	Die Vorteile der Verwendung größerer Liquormengen bei der WaR für die neurol.Diagnostik. Dtsch.Z.f. Nervenheilk.,Bd.42,S.420, 1911
H e i d r i c h u. K n a u e r	Liquorlipoide, Z.f.Neurol.u.Psych. Bd. 136, S. 483, 1931
J a h n e l	Über unspez.und fälschlich pos.Luesreaktionen im Liquor.Nervenarzt Bd.22, S. 361, 1951
K a f k a u. K i r s c h b a u m	Infektiöse, nicht luetische Meningitis und Syphilis. Dtsch.Z.f.Nervenheilk., Bd. 75, 1922
K a f k a	Der heutige Stand der Liquordiagnostik. Dtsch.Z.f.Nervenheilk.,Bd. 163, S. 564, 1949/50
	Die Cerebrospinalflüssigkeit. Verlag Deuticke Leipzig u. Wien 1930
L e s c h k e	Über die Gelbfärbung der Cerebrospinalflüssigkeit. Dtsch.med.Wschr. 1921, S. 371
L i n k i n t	Das Vorkommen von Bilirubin im Liquor cerebrospinalis. Z.f.Neurol.u. Psych., Bd.136, S.291, 1931

M e r t e n s u. W a r n e c k e	Über unspez. Luesreaktionen im Liquor. Klin.Wschr. 1952, S. 679
M e s t r e z a t	Zit. nach Schamburow u. Lurje
P l a u t u. R u d y	Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Liquor cerebrospinalis. Z.f.d.ges.Neur.u.Psych. Bd. 146, S. 229, 1933
P u t k o n e n u. K a j a n n e	Referat Zentralblatt f. Neurol.u. Psych., Bd. 118, S. 184, 1951
R a u e	Die Gerinnung blutigen Liquors. Klin.Wschr. 1925, S. 265
R o e d e r	Über das Lipoidproblem des Liquor cerebrospinalis. Z.f.Neurol.u.Psych. Bd. 168, S. 519, 1940
S a c k	Der blutige Liquor. Med.Rundschau 1947, I, S. 134
S a m s o n	Zur Frage der praktischen Verwertbarkeit bluthaltigen Liquors. Klin. Wschr. 1928, S. 971
S c h a l t e n b r a n d	Neuere Anschauungen zur Pathophysiologie der Liquorzirkulation. Zbl.Neurochirurgie 3, 1938
	Die chronischen Meningitis. Dtsch. Z.f.Nervenheilk., Bd. 171, S. 275, 1953
S c h a m b u r o w u. L u r j e	Xanthochromie der Cerebrospinalflüssigkeit. Z.f.d.ges.Neurol.u. Psych., Bd.114, S. 602, 1928
S c h e i d , K. F. und L.	Studien zur pathologischen Physiologie IV. Mitteilung Arch.f.Psych. u.Neurol. Bd. 179, S. 316, 1948
S c h l a c k	Beitrag zur diagnostischen Verwertbarkeit des blutigen Liquors. München.med.Wschr. 1928, S. 1502

L e b e n s l a u f

Als Tochter des Tischlermeisters Otto C o l b e r g und seiner Ehefrau Margarete wurde ich am 7. März 1923 in Elbing/Ostpr. geboren. Von 1929 bis 1933 besuchte ich die Volksschule, danach trat ich in die Staatliche Oberschule für Mädchen in Elbing ein und legte dort im Februar 1941 die Reifeprüfung ab. Von April 1941 bis April 1942 absolvierte ich den studentischen Ausgleichsdienst und den Krankenpflegedienst. Danach begann ich im Sommer-Semester 1942 das Medizinstudium an der Universität in Königsberg. Das SS 1943 und WS 1943/44 belegte ich an der Universität in Jena, wo ich im März 1944 das Physikum bestand. Während des SS 1944 war ich an der Medizinischen Akademie in Danzig immatrikuliert. Danach wurde ich zum Kriegseinsatz verpflichtet. Nach der Flucht aus Ostpreußen 1945 war ich in der Krankenpflege tätig. Im WS 1947/48 konnte ich an der Würzburger Universität mein Studium fortsetzen. Hier habe ich auch im März 1950 das medizinische Staatsexamen abgelegt. Während der Medizinalpraktikantenzeit war ich an der Universitäts-Hautklinik Würzburg und der inneren Abteilung des Julius-Spitales Würzburg tätig. Danach arbeitete ich als Volontärärztin an der Chirurgischen Universitätsklinik und Universitäts-Frauenklinik in Würzburg. Seit 1. Juli 1953 bin ich an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Gerda Colberg

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG